

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-073051

(43)Date of publication of application : 15.03.1994

(51)Int.Cl.

C07D403/06
 C07D403/14
 C07D413/06
 C07D413/14
 C07D417/06
 C07D417/14
 C07D471/04
 C07D473/40
 // A61K 31/415
 A61K 31/42
 A61K 31/425
 A61K 31/435
 A61K 31/505

(21)Application number : 04-250541

(71)Applicant : ASAHI GLASS CO LTD
 GREEN CROSS CORP:THE

(22)Date of filing : 26.08.1992

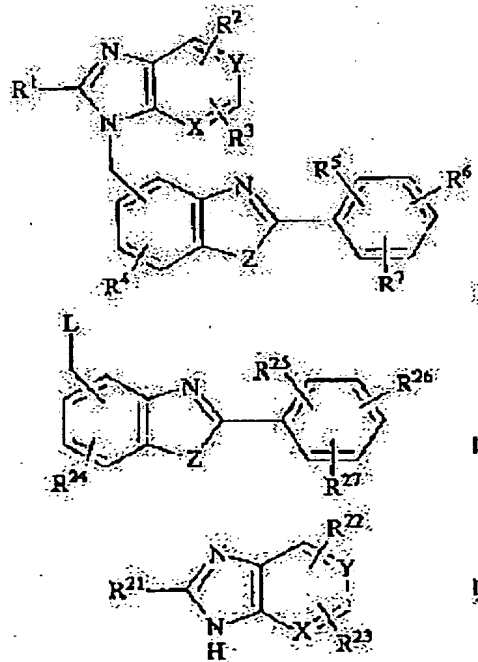
(72)Inventor : OKAZOE TAKASHI
 MORISAWA YOSHITOMI
 YASUDA ARATA
 NAKAMURA NORIFUMI
 INOUE YOSHIHISA
 EBISU HAJIME

(54) BENZAZOLE DERIVATIVE

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a new compound having angiotensin II antagonistic action and useful as a treating agent for circulatory diseases such as hypertension.

CONSTITUTION: The compound of formula I [R1 is (halo) lower alkyl, lower cycloalkyl, alkenyl, etc.; R2 and R3 are H, halogen, lower alkyl, etc.; R4 is H, halogen, lower alkyl, etc.; R5 is COOH, CONH2, CN, SO3H, etc.; R6 and R7 are H, halogen, lower alkyl, alkoxyl, etc.; X and Y are =CH or N; Z is NH, O or S], e.g. 2[5-[(2-butyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]benzoic acid. The compound of formula I can be produced by reacting a compound of formula II (L is eliminable group; R24 to R27 are same as R4 to R7) with a compound of formula III (R21 to R23 are same as R1 to R3) in a solvent (e.g. THF) in the presence of a base (e.g. sodium carbonate).



(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-73051

(43)公開日 平成6年(1994)3月15日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 403/06	2 3 5	8829-4C		
403/14	2 3 5	8829-4C		
413/06	2 3 5	8829-4C		
413/14	2 3 5	8829-4C		
417/06	2 3 5	9051-4C		

審査請求 未請求 請求項の数9(全13頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平4-250541

(22)出願日 平成4年(1992)8月26日

(71)出願人 000000044

旭硝子株式会社

東京都千代田区丸の内2丁目1番2号

(71)出願人 000137764

株式会社ミドリ十字

大阪府大阪市中央区今橋1丁目3番3号

(72)発明者 岡添 隆

神奈川県横浜市神奈川区羽沢町1150番地

旭硝子株式会社中央研究所内

(72)発明者 森澤 義富

神奈川県横浜市神奈川区羽沢町1150番地

旭硝子株式会社中央研究所内

(74)代理人 弁理士 泉名 謙治

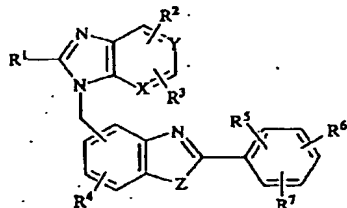
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ベンゾアゾール誘導体

(57)【要約】 (修正有)

【目的】 アンジオテンシンII拮抗作用を有し、その血圧降下作用により高血圧症などの循環器系疾患治療剤として有用である非ペプチド系の化合物を得る。

【構成】 式(1)のベンゾアゾール誘導体、およびその塩。



[式中X, YはCH又はNを; ZはNH, O又はSを; R¹は低級(ハロ)アルキル基、アルコキシル基、アルキルチオ基等を; R², R³はH、ハロゲン原子、低級(ハロ)アルキル基、アルコキシ基、基-(CH₂)。-R⁸等を; R⁴, R⁶, R⁷はH、ハロゲン原子、低級アルキル基、アルコキシル基、C₁₋₆フルオロアルキル基を; R⁵は-COOH, -COOR¹⁰, -CON

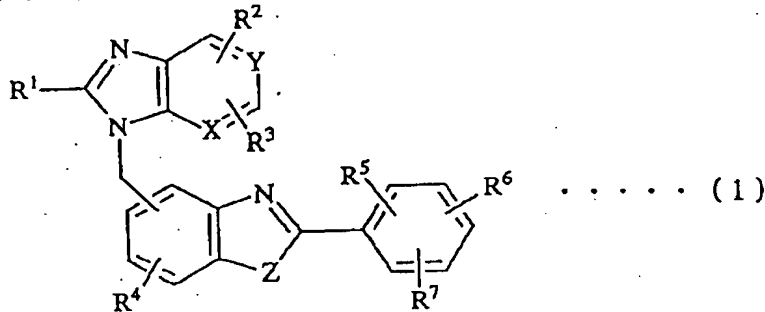
H₂, -CN, -SO₃H, -SO₂NH₂, -NHSO₂CF₃またはテトラゾリル基を; R⁸はOH、アルコキシル基を; R¹⁰は低級アルキル、アルケニル、アリール基等を、nは1~4の整数を表わす]

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式(1)で表されるベンズアゾール誘導*

* 導体、またはその塩。

【化1】



〔一般式(1)中、 $R^1 \sim R^7$ 、 $X \sim Z$ は下記のものを示す。

R^1 : 低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、アルケニル基、アルコキシル基、アルコキシ低級アルキル基、またはアルキルチオ基。

R^2 、 R^3 : 両者は同一でも異なってもよく、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、アルケニル基、アルコキシル基、 $-C_nF_{2n+1}$ 、 $-(CH_2)_n$ 、 R^8 、または $-(CH_2)_n$ 、 COR^9 。

R^4 : 水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、アルコキシル基、または $-C_nF_{2n+1}$ 。

R^5 : $-COOH$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHSO_2CF_3$ 、またはC結合テトラゾリル基。

R^6 、 R^7 : 両者は同一でも異なってもよく、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、アルコキシル基、または $-C_nF_{2n+1}$ 。

X 、 Y : 両者は同一でも異なってもよく、それぞれ独立して、 $=CH-$ または窒素原子。

Z : $-NH-$ 、酸素原子、またはイオウ原子。

ただし、上記の $R^8 \sim R^{10}$ 、および m 、 n 、 p は下記のものを示す。

R^8 : ヒドロキシル基またはアルコキシル基。

R^9 : 水素原子、ヒドロキシル基、低級アルキル基、またはアルコキシル基。

R^{10} : 低級アルキル基、アルケニル基、シクロ低級アルキル基、アリール基、またはアルアルキル基。

m : 1~6の整数。

n : 1~4の整数。

p : 0~4の整数。]

【請求項2】ベンズアゾール誘導体が、一般式(1)において、 R^1 が低級アルキル基またはアルケニル基であり、 R^2 と R^3 は同一でも異なってもよく、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、 $-(CH_2)_n$ 、 R^8 、または $-(CH_2)_n$ 、 COR^9 (ここにおいて、 R^8 はヒドロキシル基またはアルコキシル基、 R^9 は水素原子、ヒドロキシル基、またはア

ルコキシル基、 n は1~4の整数、 p は0~4の整数である)であるベンズアゾール誘導体である、請求項1の化合物。

【請求項3】ベンズアゾール誘導体が、一般式(1)において、 R^4 が水素原子であるベンズアゾール誘導体である、請求項1または2の化合物。

【請求項4】ベンズアゾール誘導体が、一般式(1)において、 R^5 が $-COOH$ またはC結合テトラゾリル基であるベンズアゾール誘導体である、請求項1~3のいずれか一項の化合物。

【請求項5】ベンズアゾール誘導体が、一般式(1)において、 R^6 、 R^7 は同一でも異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、フッ素原子、塩素原子、低級アルキル基、またはアルコキシル基であるベンズアゾール誘導体である、請求項1~4のいずれか一項の化合物。

【請求項6】 X が窒素原子であり、 Y が $=CH-$ である、請求項1~5のいずれか一項の化合物。

【請求項7】ベンズアゾール誘導体が、一般式(1)において、 R^1 が低級アルキル基であり、 R^2 と R^3 は同一でも異なってもよく、それぞれ独立して、水素原子、低級アルキル基、 $-(CH_2)_n$ 、 R^8 、または $-(CH_2)_n$ 、 COR^9 (ここにおいて、 R^8 はヒドロキシル基、 R^9 は水素原子、ヒドロキシル基、またはアルコキシル基、 n は1、 p は0あるいは1である)であり、 R^4 が水素原子であり、 R^5 が $-COOH$ またはC結合テトラゾリル基であり、 R^6 と R^7 は同一でも異なってもよく、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、塩素原子、または低級アルキル基であり、 X が窒素原子であり、 Y が $=CH-$ であるベンズアゾール誘導体である、請求項1の化合物。

【請求項8】2-〔5-〔(2-ブチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル〕安息香酸、
2-〔5-〔(2-プロピル-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル〕安息香酸、
2-〔5-〔(2-エチル-5,7-ジメチル-3H-

イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル]
 -1H-ベンズイミダゾール-2-イル) 安息香酸、
 2- {6- [(2-ブチル-3H-イミダゾ [4, 5-
 b] ピリジン-3-イル) メチル] -1H-ベンズイミ
 ダゾール-2-イル) 安息香酸、
 2- {6- [(2-プロピル-7-メチル-3H-イミ
 ダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル] -1
 H-ベンズイミダゾール-2-イル) 安息香酸、
 2- {6- [(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-
 イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル] 10
 -1H-ベンズイミダゾール-2-イル) 安息香酸、
 2- {5- [(2-ブチル-3H-イミダゾ [4, 5-
 b] ピリジン-3-イル) メチル] -2-ベンズオキサ
 ソリル) 安息香酸、
 2- {5- [(2-プロピル-7-メチル-3H-イミ
 ダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル] -2
 -ベンズオキサソリル) 安息香酸、
 2- {5- [(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-
 イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル]
 -2-ベンズオキサソリル) 安息香酸、
 2- {6- [(2-ブチル-3H-イミダゾ [4, 5-
 b] ピリジン-3-イル) メチル] -2-ベンズオキサ
 ソリル) 安息香酸、
 2- {6- [(2-プロピル-7-メチル-3H-イミ
 ダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル] -2
 -ベンズオキサソリル) 安息香酸、
 2- {6- [(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-
 イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル]
 -2-ベンズオキサソリル) 安息香酸、
 2- {5- [(2-ブチル-3H-イミダゾ [4, 5- 30
 b] ピリジン-3-イル) メチル] -2-ベンゾチアゾ
 リル) 安息香酸、
 2- {5- [(2-プロピル-7-メチル-3H-イミ
 ダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル] -2
 -ベンゾチアソリル) 安息香酸、
 2- {5- [(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-
 イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル]
 -2-ベンゾチアソリル) 安息香酸、
 2- {6- [(2-ブチル-3H-イミダゾ [4, 5-
 b] ピリジン-3-イル) メチル] -2-ベンゾチアゾ 40
 リル) 安息香酸、
 2- {6- [(2-プロピル-7-メチル-3H-イミ
 ダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル] -2
 -ベンゾチアソリル) 安息香酸、
 2- {6- [(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-
 イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル]
 -2-ベンゾチアソリル) 安息香酸、
 または、それらの塩。
 【請求項9】 3- { [2- [2- (1H-テトラゾール
 -5-イル) フェニル] -1H-ベンズイミダゾール- 50

5-イル) メチル-2-ブチル-3H-イミダゾ [4,
 5-b] ピリジン、
 3- { [2- [2- (1H-テトラゾール-5-イル)
 フェニル] -1H-ベンズイミダゾール-5-イル] メ
 チル] -2-プロピル-7-メチル-3H-イミダゾ
 [4, 5-b] ピリジン、
 3- { [2- [2- (1H-テトラゾール-5-イル)
 フェニル] -1H-ベンズイミダゾール-5-イル] メ
 チル] -2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダ
 ゾ [4, 5-b] ピリジン、
 3- { [2- [2- (1H-テトラゾール-5-イル)
 フェニル] -1H-ベンズイミダゾール-6-イル] メ
 チル] -2-ブチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピ
 リジン、
 3- { [2- [2- (1H-テトラゾール-5-イル)
 フェニル] -1H-ベンズイミダゾール-6-イル] メ
 チル] -2-プロピル-7-メチル-3H-イミダゾ
 [4, 5-b] ピリジン、
 3- { [2- [2- (1H-テトラゾール-5-イル)
 フェニル] -1H-ベンズイミダゾール-6-イル] メ
 チル] -2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダ
 ゾ [4, 5-b] ピリジン、
 3- { [2- [2- (1H-テトラゾール-5-イル)
 フェニル] -5-ベンズオキサソリル] メチル] -2-
 ブチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン、
 3- { [2- [2- (1H-テトラゾール-5-イル)
 フェニル] -5-ベンズオキサソリル] メチル] -2-
 プロピル-7-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b]
 ピリジン、
 3- { [2- [2- (1H-テトラゾール-5-イル)
 フェニル] -5-ベンズオキサソリル] メチル] -2-
 エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-
 b] ピリジン、
 3- { [2- [2- (1H-テトラゾール-5-イル)
 フェニル] -6-ベンズオキサソリル] メチル] -2-
 ブチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン、
 3- { [2- [2- (1H-テトラゾール-5-イル)
 フェニル] -6-ベンズオキサソリル] メチル] -2-
 プロピル-7-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b]
 ピリジン、
 3- { [2- [2- (1H-テトラゾール-5-イル)
 フェニル] -6-ベンズオキサソリル] メチル] -2-
 エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-
 b] ピリジン、
 3- { [2- [2- (1H-テトラゾール-5-イル)
 フェニル] -5-ベンゾチアソリル] メチル] -2-ブ
 チル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン、
 3- { [2- [2- (1H-テトラゾール-5-イル)
 フェニル] -5-ベンゾチアソリル] メチル] -2-ブ
 ロピル-7-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピ

リジン、

3- { [2- [2- (1H-テトラゾール-5-イル)フェニル] -5-ベンゾチアゾリル] メチル} -2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン、

3- { [2- [2- (1H-テトラゾール-5-イル)フェニル] -6-ベンゾチアゾリル] メチル} -2-ブチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン、

3- { [2- [2- (1H-テトラゾール-5-イル)フェニル] -6-ベンゾチアゾリル] メチル} -2-プロピル-7-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン、

3- { [2- [2- (1H-テトラゾール-5-イル)フェニル] -6-ベンゾチアゾリル] メチル} -2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン、

または、それらの塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は優れた薬理作用を有する新規なベンズアゾール誘導体、すなわちベンズイミダゾール誘導体、ベンズオキサゾール誘導体、ベンゾチアゾール誘導体、およびその塩に関する。さらに詳しくは、アンジオテンシンII拮抗作用および血圧降下作用を有し、高血圧症などの循環器系疾患治療剤として有用な新規なベンズアゾール誘導体、すなわちベンズイミダゾール誘導体、ベンズオキサゾール誘導体、ベンゾチアゾール誘導体、およびその塩に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】生体の血圧は、交感神経系や昇圧系と降圧系のバランスなど*

*で調節されている。昇圧系に関与するものとしてレニン-アンジオテンシン系がある。レニンはアンジオテンシノーゲンに作用してアンジオテンシンIを生成する。アンジオテンシンIはさらにアンジオテンシン変換酵素により、アンジオテンシンIIに変換される。アンジオテンシンIIは強い血管収縮作用を有するとともに、副腎皮質に作用してアルドステロンの分泌を促し、血圧の上昇をもたらす。アンジオテンシンIIは細胞膜上のアンジオテンシンII受容体を介して作用するので、その拮抗薬はアンジオテンシン変換酵素阻害剤と同様アンジオテンシンIIによって引き起こされる高血圧症の治療薬として使用できる。

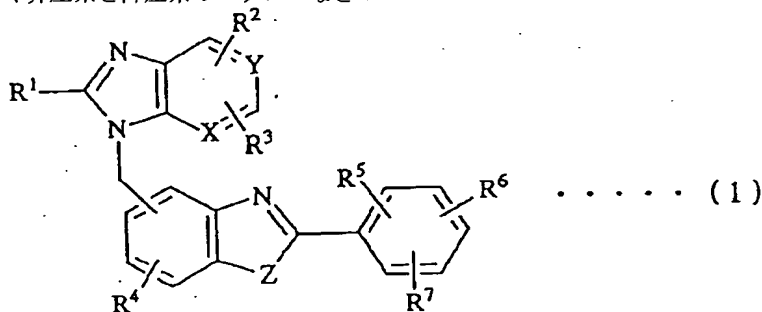
【0003】これまで、サララシンに代表されるペプチド性アンジオテンシンII拮抗剤が知られていたが、ペプチド性であるために経口投与では有効でないことが知られている。最近、非ペプチド性アンジオテンシンII拮抗剤が報告されており（たとえば、特開昭56-71074号公報、特表平3-501020号公報など）、経口投与で有効であることが確認されている。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、アンジオテンシンII拮抗作用を有し、経口投与で有効である非ペプチド性化合物を鋭意探索した。その結果、下記一般式(1)で表される新規なベンズアゾール誘導体、すなわちベンズイミダゾール誘導体、ベンズオキサゾール誘導体、ベンゾチアゾール誘導体、およびその塩が有効であることを見いだした。本発明はこの新規なベンズアゾール誘導体およびその塩である。

【0005】

【化2】



【一般式(1)中、R¹ ~ R⁷、X ~ Zは下記のものを示す。

【0006】R¹ : 低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、アルケニル基、アルコキシル基、アルコキシ低級アルキル基、またはアルキルチオ基。

【0007】R²、R³ : 両者は同一でも異なってもよく、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、シクロ低級アル

キル基、アルケニル基、アルコキシル基、-C₆H₅、-(CH₂)_n。R⁵、または-(CH₂)_n。C₆H₅、OR⁹。

【0008】R⁴ : 水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、アルコキシル基、または-C₆H₅、F_{2n+1}。

R⁵ : -COOH、-COOR¹⁰、-CONH₂、-CN、-SO₂H、-SO₂NH₂、-NH₂SO₂CF₃、またはC結合テトラゾリル基。

R⁶、R⁷ : 両者は同一でも異なってもよく、それ

それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、アルコキシル基、または $-C_2F_{2n+1}$ 。

X, Y: 両者は同一でも異なってもよく、それぞれ独立して、 $=CH-$ または窒素原子。

Z: $-NH-$ 、酸素原子、またはイオウ原子。

【0009】ただし、上記の $R^8 \sim R^{10}$ 、およびm、n、pは下記のものを示す。

R^8 : ヒドロキシル基またはアルコキシル基。

R^9 : 水素原子、ヒドロキシル基、低級アルキル基、またはアルコキシル基。

R^{10} : 低級アルキル基、アルケニル基、シクロ低級アルキル基、アリール基、またはアルアルキル基。

【0010】m: 1~6の整数。

n: 1~4の整数。

p: 0~4の整数。]

【0011】上記一般式(1)で表されるベンズアゾール誘導体、すなわちベンズイミダゾール誘導体、ベンズオキサゾール誘導体、ベンゾチアゾール誘導体の塩としては、このヘテロ環化合物と無機酸または有機酸から誘導される酸付加塩がある。このような塩としては、たとえば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、シュウ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、グルタル酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、種々のアミノ酸の塩などがある。

【0012】また、上記一般式(1)で表されるベンズアゾール誘導体、すなわちベンズイミダゾール誘導体、ベンズオキサゾール誘導体、ベンゾチアゾール誘導体の塩としては、さらにこのベンズアゾール誘導体と塩基とから形成される塩がある。このような塩としては、たとえば、アルカリ金属(たとえばナトリウム、カリウム)塩、アルカリ土類金属(たとえばカルシウム、マグネシウム)塩、アンモニウム塩、および置換アンモニウム(たとえばジメチルアンモニウム、トリエチルアンモニウム)塩などがある。

【0013】本明細書の以上の説明および以下の説明において、有機基が「低級」とは炭素原子1~6個を意味する。「低級アルキル基」の適当な例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などがあげられる。「ハロ低級アルキル基」の適当な例としては、クロロメチル基、2-クロロエチル基、ブromoメチル基、2-ブromoエチル基、1, 2-ジクロロエチル基、1, 2-ジブromoエチル基、3-トリフルオロメチルプロピル基などがあげられる。

【0014】「シクロ低級アルキル基」の適当な例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などがあげられる。「アルコキシ低級アルキル基」の適当な例としては、2-メトキシエチル基、3-メトキシプロピル基などがあげられ

る。ここにおけるアルコキシル基の適当な例としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などの低級アルコキシル基があげられる。

【0015】また、本明細書の以上の説明および以下の説明において、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。「アリール基」とは、1価の芳香族炭化水素基をいい、フェニル基やその誘導体が好ましい。その適当な例としては、フェニル基、トリル基、p-ハロフェニル基などがあげられる。また、「アルアルキル基」とはアリール基置換アルキル基をいい、アルキル基の炭素数は4以下が好ましい。その適当な例としては、ベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基、フェネチル基などがあげられる。

【0016】さらに、XとYは環を構成する3価の結合基を示し、両者は同一でも異なってもよく、それぞれ独立して、 $=CH-$ (メチリジン基)または窒素原子($=N-$)を表す。また、Zは複素環を構成する2価の結合基を示し、 $-NH-$ (イミノ基)、酸素原子($-O-$)、またはイオウ原子($-S-$)を表す。

【0017】一般式(1)で表されるベンズアゾール誘導体の中でも好ましいのは、 R^1 が低級アルキル基またはアルケニル基であり、 R^2 と R^3 は同一でも異なってもよく、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、 $-(CH_2)-$ 。 R^8 、または $-(CH_2)-$ 。 COR^9 (ここにおいて、 R^8 はヒドロキシル基またはアルコキシル基、 R^9 は水素原子、ヒドロキシル基、またはアルコキシル基、nは1~4の整数、pは0~4の整数である)であり、 R^4 が水素原子であり、 R^5 が $-COOH$ またはC結合テトラゾリル基であり、 R^6 と R^7 は同一でも異なってもよく、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、塩素原子、低級アルキル基、またはアルコキシル基であり、Xが窒素原子であり、Yが $=CH-$ である化合物である。

【0018】一般式(1)で表されるベンズアゾール誘導体の中でさらに好ましいのは、 R^1 が低級アルキル基であり、 R^2 と R^3 は同一でも異なってもよく、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、 $-(CH_2)-$ 。 R^8 、または $-(CH_2)-$ 。 $CO R^9$ (ここにおいて、 R^8 はヒドロキシル基またはアルコキシル基、 R^9 は水素原子、ヒドロキシル基、またはアルコキシル基、nは1、pは0あるいは1である)であり、 R^4 が水素原子であり、 R^5 が $-COOH$ またはC結合テトラゾリル基であり、 R^6 と R^7 は同一でも異なってもよく、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、塩素原子、または低級アルキル基であり、Xが窒素原子であり、Yが $=CH-$ である化合物である。

【0019】抗高血圧活性について最も好ましいのは次のベンズアゾール誘導体、およびその塩である。

【0020】2-[5-[(2-ブチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)メチル]-1H

ーベンズイミダゾール-2-イル} 安息香酸、2- {5-
[(2-プロピル-7-メチル-3H-イミダゾ
[4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル] -1H-
ベンズイミダゾール-2-イル} 安息香酸、2- {5-
[(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ
[4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル] -1H-
ベンズイミダゾール-2-イル} 安息香酸、

【0021】 2- {6- [(2-ブチル-3H-イミダ
ゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル] -1H-
ーベンズイミダゾール-2-イル} 安息香酸、2- {6- 10
[(2-プロピル-7-メチル-3H-イミダゾ
[4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル] -1H-
ベンズイミダゾール-2-イル} 安息香酸、2- {6-
[(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ
[4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル] -1H-
ベンズイミダゾール-2-イル} 安息香酸、

【0022】 2- {5- [(2-ブチル-3H-イミダ
ゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル] -2-
ベンズオキサゾリル} 安息香酸、2- {5- [(2-ブ
ロピル-7-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピ
リジン-3-イル) メチル] -2-ベンズオキサゾリ
ル} 安息香酸、2- {5- [(2-エチル-5, 7-ジ
メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-
イル) メチル] -2-ベンズオキサゾリル} 安息香酸、
2- {6- [(2-ブチル-3H-イミダゾ [4, 5-
b] ピリジン-3-イル) メチル] -2-ベンズオキサ
ゾリル} 安息香酸、

【0023】 2- {6- [(2-プロピル-7-メチル
-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル)
メチル] -2-ベンズオキサゾリル} 安息香酸、2- 30
{6- [(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミ
ダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル] -2-
ベンズオキサゾリル} 安息香酸、2- {5- [(2-
ブチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-
イル) メチル] -2-ベンゾチアゾリル} 安息香酸、2-
{5- [(2-プロピル-7-メチル-3H-イミダ
ゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル] -2-
ベンゾチアゾリル} 安息香酸、2- {5- [(2-エチ
ル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b]
ピリジン-3-イル) メチル] -2-ベンゾチアゾリ
ル} 安息香酸、

【0024】 2- {6- [(2-ブチル-3H-イミダ
ゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル] -2-
ベンゾチアゾリル} 安息香酸、2- {6- [(2-プロ
ピル-7-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリ
ジン-3-イル) メチル] -2-ベンゾチアゾリル} 安
息香酸、2- {6- [(2-エチル-5, 7-ジメチル
-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル)
メチル] -2-ベンゾチアゾリル} 安息香酸、3-
{ [2- [2- (1H-テトラゾール-5-イル) フェ
50

ニル] -1H-ベンズイミダゾール-5-イル} メチ
ル] -2-ブチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリ
ジン、

【0025】 3- { [2- [2- (1H-テトラゾール
-5-イル) フェニル] -1H-ベンズイミダゾール-
5-イル] メチル] -2-プロピル-7-メチル-3H-
イミダゾ [4, 5-b] ピリジン、3- { [2- [2-
- (1H-テトラゾール-5-イル) フェニル] -1H-
ーベンズイミダゾール-5-イル] メチル] -2-エチ
ル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b]
ピリジン、3- { [2- [2- (1H-テトラゾール-
5-イル) フェニル] -1H-ベンズイミダゾール-6-
-イル] メチル] -2-ブチル-3H-イミダゾ [4,
5-b] ピリジン、

【0026】 3- { [2- [2- (1H-テトラゾール
-5-イル) フェニル] -1H-ベンズイミダゾール-
6-イル] メチル] -2-プロピル-7-メチル-3H-
イミダゾ [4, 5-b] ピリジン、3- { [2- [2-
- (1H-テトラゾール-5-イル) フェニル] -1H-
ーベンズイミダゾール-6-イル] メチル] -2-エチ
ル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b]
ピリジン、3- { [2- [2- (1H-テトラゾール-
5-イル) フェニル] -5-ベンズオキサゾリル] メチ
ル] -2-ブチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリ
ジン、

【0027】 3- { [2- [2- (1H-テトラゾール
-5-イル) フェニル] -5-ベンズオキサゾリル] メ
チル] -2-プロピル-7-メチル-3H-イミダゾ
[4, 5-b] ピリジン、3- { [2- [2- (1H-
テトラゾール-5-イル) フェニル] -5-ベンズオキ
サゾリル] メチル] -2-エチル-5, 7-ジメチル-
3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン、3- { [2-
[2- (1H-テトラゾール-5-イル) フェニル] -
6-ベンズオキサゾリル] メチル] -2-ブチル-3H-
イミダゾ [4, 5-b] ピリジン、

【0028】 3- { [2- [2- (1H-テトラゾール
-5-イル) フェニル] -6-ベンズオキサゾリル] メ
チル] -2-プロピル-7-メチル-3H-イミダゾ
[4, 5-b] ピリジン、3- { [2- [2- (1H-
テトラゾール-5-イル) フェニル] -6-ベンズオキ
サゾリル] メチル] -2-エチル-5, 7-ジメチル-
3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン、3- { [2-
[2- (1H-テトラゾール-5-イル) フェニル] -
5-ベンゾチアゾリル] メチル] -2-ブチル-3H-
イミダゾ [4, 5-b] ピリジン、

【0029】 3- { [2- [2- (1H-テトラゾール
-5-イル) フェニル] -5-ベンゾチアゾリル] メチ
ル] -2-プロピル-7-メチル-3H-イミダゾ
[4, 5-b] ピリジン、3- { [2- [2- (1H-
テトラゾール-5-イル) フェニル] -5-ベンゾチア

ゾリル] メチル} - 2-エチル-5, 7-ジメチル-3
H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン、3- { [2-
[2- (1H-テトラゾール-5-イル) フェニル] -
6-ベンゾチアゾリル] メチル} - 2-ブチル-3H-
イミダゾ [4, 5-b] ピリジン、

【0030】 3- { [2- [2- (1H-テトラゾール-
5-イル) フェニル] -6-ベンゾチアゾリル] メチ
ル} - 2-プロピル-7-メチル-3H-イミダゾ

[4, 5-b] ピリジン、3- { [2- [2- (1H-
テトラゾール-5-イル) フェニル] -6-ベンゾチア
ゾリル] メチル} - 2-エチル-5, 7-ジメチル-3
H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン、または、それら
の塩。

【0031】 一般式 (1) で表されるベンズアゾール誘
導体、すなわちベンズイミダゾール誘導体、ベンズオキ
サゾール誘導体、ベンゾチアゾール誘導体の製造方法を
以下に説明する。一般式 (1) で表されるベンズアゾール
誘導体は、たとえば以下に示すような方法で製造する
ことができる。

【0032】 第1の方法は、一般式 (1) で表される化
合物相互を変換する方法 (A) である。第2の方法は、
置換基等が異なる一般式 (1) と類似の化合物を一般式
(1) で表される化合物に変換する方法 (B) である。
この類似の化合物とは、骨格が一般式 (1) で表される
化合物と同一の化合物をいう。第3の方法は、2以上の
中間化合物の反応により一般式 (1) で表される化合物
あるいはそれと類似の化合物を合成する方法 (C) であ
り、後者の類似化合物は次いで方法 (B) で一般式
(1) で表される化合物に変換する。この方法 (C)
は、骨格を形成する反応にかかわる方法をいう。

【0033】 方法 (A) の例としては、たとえば次の方
法がある。一般式 (1) において R^5 が $-COOH$ のも
のは、 R^5 が $-COOR^{10}$ であるものを加水分解するこ
とにより得られる。

【0034】 一般式 (1) において R^5 が C 結合テトラ
ゾリル基のものを得る一つの方法は、 R^5 が $-CN$ のも
のをアジ化ナトリウム、アジ化アンモニウム (好ましく
は、アジ化ナトリウムと塩化アンモニウムからその場で
調製する) またはアジ化トリブチルすず (好ましくはア
ジ化ナトリウムと塩化トリブチルすずからその場で調製
する) のような適当なアジド化合物と、トルエン、キシ
レン、ジメトキシエタン、テトラヒドロフランなどの無
水溶媒中で、溶媒の還流温度またはその近傍温度で反応
させる方法である。アジ化トリブチルすずを用いる場合
は、反応後塩基性水溶液または酸性水溶液で処理してトリ
ブチルすず基を除去する。

【0035】 一般式 (1) において R^5 が C 結合テトラ
ゾリル基のものを得る別の方法は、J. V. Dunciaらの方
法 [J. Org. Chem., 56, 2395 (1991)] にしたがって、
 R^5 が $-COOH$ のものの $-COOH$ を酸クロリドまた

は活性エステルに変換した後、2-アミノプロピオニト
リルを反応させ、さらにトリフェニルホスフィン、アゾ
ジカルボン酸ジエチル、およびトリメチルシリルアジド
と反応させる方法である。

【0036】 方法 (B) の代表例としては、官能基や置
換基を変換する方法がある。たとえば一般式 (1) で表
される化合物と骨格が同一でかつ官能基や置換基が一般
式 (1) の範疇にない類似の化合物より官能基や置換基
を変換して一般式 (1) で表される化合物を合成する方
法がある。官能基変換の代表例の一つとしては、保護基
で保護された官能基を脱保護する例がある。また、 R^5
に対応する位置にアミノ基やメルカプト基を有する類似
化合物からアミノ基やメルカプト基を R^5 に変換して一
般式 (1) で表される化合物を合成することができる。
このような方法 (B) の例としては、たとえば次の方法
がある。

【0037】 一般式 (1) において R^5 が C 結合テトラ
ゾリル基であるものは、 R^5 に対応する位置に適当な保
護基で保護された C 結合テトラゾリル基を有する一般式
(1) に類似する化合物に脱保護操作を施すことによっ
て得られる。この場合の保護基としては、たとえばトリ
フェニルメチル基やシアノエチル基などがある。脱保護
操作は、たとえば T. W. Greene, "Protective Groups
in Organic Synthesis" (John Wiley and Sons, Inc.,
1981) に記載されているような汎用操作であってよい。

【0038】 一般式 (1) において R^5 が $-NH-SO_2$
 CF_3 であるものは、 R^5 に対応する位置にアミノ基を
有する一般式 (1) に類似する化合物から、適当な溶
媒、たとえばジクロロメタン中で、適当な塩基、たと
えばトリエチルアミンの存在下に無水トリフルオロメタ
ンスルホン酸と反応させて得ることができる。

【0039】 R^5 に対応する位置にアミノ基を有する一
般式 (1) に類似する化合物は、一般式 (1) で R^5 が
 $-COOH$ である化合物に、必要であれば適当な保護基
で保護した後、たとえば t-ブチルアルコールのような
アルコールを溶媒として、トリエチルアミンのような塩
基存在下に、ジフェニルホスホリルアジドを用いてクル
チウス転位を行なうことによりカーバメートを得、その
後エタノールなどの溶媒中で塩酸を作用させて酸加水
分解を施すことにより合成することができる。

【0040】 一般式 (1) において R^5 が $-SO_3H$ であ
る化合物は、 R^5 に対応する位置にメルカプト基を有
する一般式 (1) に類似する化合物から、そのメルカプ
ト基を、適当な酸化剤、たとえば、過酸化水素、m-ク
ロロペルオキシ安息香酸、過マンガン酸カリウムなど
によって酸化することにより製造される。 R^5 に対応する
位置にメルカプト基を有する一般式 (1) に類似する化
合物は、例えば下記方法 (C) で合成することができ
る。

【0041】 方法 (C) は、骨格形成の反応を伴う方法

10

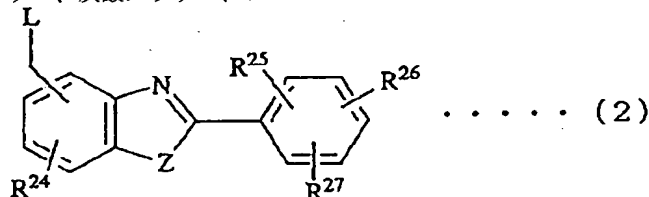
30

40

50

であり、これにより一般式(1)で表される化合物やそれに類似の化合物が得られる。代表的な骨格形成反応は一般式(2)で表される化合物と一般式(3)で表される化合物を反応させる方法である。

【0042】一般式(1)で表されるベンゾアゾール誘導体の骨格は、下記一般式(2)で表される化合物と下記一般式(3)で表される化合物とを、塩基、たとえば水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナ*



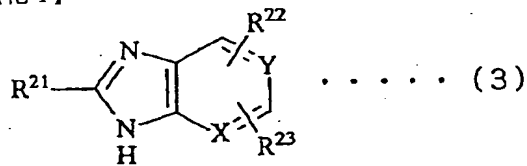
【一般式(2)中Lは脱離基を表し、たとえば塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ基、またはp-トルエンスルホニルオキシ基のような脱離基である。

R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷はそれぞれ、一般式(1)の対応するR⁴、R⁵、R⁶、R⁷と同義であるか、または対応するR⁴、R⁵、R⁶、R⁷に変換しうる基である。]

【0044】たとえば、R²⁵としては、R⁵は勿論、官能基が保護基で保護された点のみR⁵と異なる基などのR⁵に変換しうる基がある。他のR⁵に変換しうるR²⁵としては、たとえば前記のようなアミノ基、保護されたアミノ基、メルカプト基、保護されたメルカプト基などがある。

【0045】

【化4】



【一般式(3)中R²¹、R²²、R²³はそれぞれ、一般式(1)の対応するR¹、R²、R³と同義であるか、または対応するR¹、R²、R³に変換しうる基である。]

【0046】一般式(1)で表されるベンゾアゾール誘導体を合成するにあたって、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷は出発物質から最終生成物までかならずしも同じままであるとは限らない。しばしば、以下に例示するような変換を行なって最終生成物に導くことが必要となる。以下の方法(C)の例として、R²⁵以外のR²¹~R²⁷は一般式(1)の対応するR¹~R⁷と同一の中間化合物を用いた例をあげてこの方法を説明する。

【0047】R⁵がC結合テトラゾリル基である一般式(1)で表されるベンゾアゾール誘導体は、R²⁵が保護

*トリウムメトキシドなどの存在下に、非プロトン性溶媒、たとえば、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどの溶媒中、0℃~溶媒の還流温度で反応させることにより形成される。

【0043】

【化3】

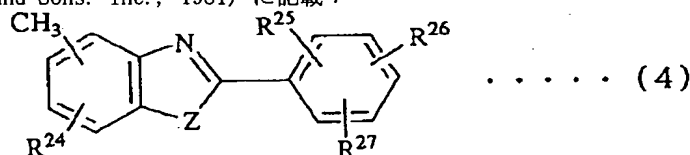
されたC結合テトラゾリル基である一般式(2)で表される化合物を一般式(3)で表される化合物と塩基、たとえば水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメトキシドなどの存在下に、非プロトン性溶媒、たとえば、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどの溶媒中、0℃~溶媒の還流温度で反応させることによって得られる。

【0048】あるいは、R²⁵が保護されたC結合テトラゾリル基である一般式(2)で表される化合物と一般式(3)で表される化合物を、テトラアルキルアンモニウム塩などの相間移動触媒、たとえば、「Aliquat 336」などの存在下、塩基性水溶液、たとえば、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液と適当な有機溶媒、たとえば塩化メチレンの混合溶媒中で、0℃~溶媒の還流温度で反応させることによっても得られる。

【0049】また、R⁵に対応する位置にアミノ基を有する一般式(1)に類似する化合物は、R²⁵が保護基で保護されたアミノ基である一般式(2)で表される化合物を、一般式(3)で表される化合物と、塩基、たとえば水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメトキシドの存在下に、非プロトン性溶媒、たとえば、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどの溶媒中、0℃~溶媒の還流温度で反応させたのち、脱保護操作を施すことによっても合成することができる。

【0050】その際のアミノ基の保護基としては、たとえばT. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis" (John Wiley and Sons, Inc., 1981)に記載されているような汎用の基であってよいが、アセチル基やベンゾイル基のようなアシル基、t-ブチルカーバメートのようなカーバメート、またはトリメチルシリル基やt-ブチルジメチルシリル基のようなシリル基が好ましい。また、脱保護操作も文献記載の汎用操作であってよい。

【0051】前記R⁵に対応する位置にメルカプト基を有する一般式(1)に類似する化合物は、R²⁵が保護基で保護されたメルカプト基である一般式(2)で表される化合物を一般式(3)で表される化合物と、塩基、たとえば水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメトキシの存在下に、非プロトン性溶媒、たとえば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどの溶媒中、0℃～溶媒の還流温度で反応させたのち、脱保護操作を施すことによって合成することができる。その際のメルカプト基の保護基としては、たとえばT. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis" (John Wiley and Sons. Inc., 1981)に記載*



たとえば、Lが塩素、臭素またはヨウ素である場合、上記一般式(4)で表される化合物をアゾビスイソプロピロニトリルまたは過酸化ジベンゾイルのようなラジカル開始剤の存在下でN-クロロコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミド、あるいはN-ヨードコハク酸イミドと反応させることによって上記一般式(2)で表される化合物に変換することができる。上記ラジカル開始剤を用いる代わりに光照射によっても同様の反応を行なうことができる。

【0054】一般式(4)で表されるベンズイミダゾール誘導体、ベンズオキサゾール誘導体、ベンズチアゾール誘導体などの化合物は、例えば、D. W. Heinら、J. Am. Chem. Soc., 79, 427 (1957)やJ. Arientら、Collection Czechoslov. Chem. Commun., 26, 98 (1961)などの方法で製造することができる。

【0055】また、R²⁵がトリフェニルメチル基やシアノエチル基などの適当な保護基で保護されたC結合テトラゾリル基である一般式(4)で表される化合物は、R²⁵が-CNである一般式(4)の化合物よりその置換基を変換する方法で合成することができる。

【0056】たとえば、R²⁵が-CNである一般式(4)の化合物を、アジ化ナトリウム、アジ化アンモニウム(好ましくは、アジ化ナトリウムと塩化アンモニウムからその場で調製する)あるいはアジ化トリブチルすず(好ましくはアジ化ナトリウムと塩化トリブチルすずからその場で調製する)のような適当なアジド化合物と、トルエン、キシレン、ジメトキシエタン、テトラヒドロフランなどの無水溶媒中で、溶媒の還流温度またはその近傍温度で反応させた後(アジ化トリブチルすずを用いる場合は、反応後塩基性または酸性水溶液で処理してトリブチルすず基を除去する)、保護基を付けること

* されているような汎用の基であってよい。脱保護も文献記載の汎用操作でよい。

【0052】一般式(2)で表される中間化合物は、たとえば下記の一般式(4)で表される化合物の5位あるいは6位メチル基を-CH₂L(Lは脱離基)に変換することにより製造することができる。なお、一般式(4)における置換基は一般式(2)の置換基と同一(すなわち、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷は両者共通)としたが、変換できる置換基であればこれに限定されるものではない。

【0053】

【化5】

..... (4)

によって得られる。

【0057】R²⁵がトリフェニルメチル基やシアノエチル基などの適当な保護基で保護されたC結合テトラゾリル基である一般式(4)で表される化合物を得るさらに別の方法としては、J. V. Dunciaらの方法[J. Org. Chem., 56, 2395 (1991)]にしたがって、R²⁵が-COOHである一般式(4)で表される化合物より合成する方法がある。すなわち、R²⁵の-COOHを酸クロリドまたは活性エステルに変換した後、2-アミノプロピオニトリルを反応させ、さらにトリフェニルホスフィン、アゾジカルボン酸ジエチル、およびトリメチルシリルアジドと反応させる方法である。

【0058】R²⁵が保護基で保護されたアミノ基である一般式(4)で表される化合物は、R²⁵が-COOHである一般式(4)で表される化合物より合成することができる。たとえば、t-ブチルアルコールのようなアルコールを溶媒として、トリエチルアミンのような塩基存在下に、ジフェニルホスホリルアジドと反応させてクルチウス転位を行なうことによって得られる。この場合、アミノ基の保護基はt-ブチルカーバメートなどのカーバメートである。

【0059】なお、一般式(3)で表される化合物は、たとえば特開平3-95181号公報に記載されている方法またはそれに準じた方法で合成することができる。

【0060】以下、実施例等により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

【0061】

【実施例】

【参考例1】

2-[1-t-ブトキシカルボニル-5-メチル-1H

ーベンズイミダゾール-2-イル] 安息香酸メチルエステルおよび2-[1-*t*-ブトキシカルボニル-6-メチル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル] 安息香酸メチルエステルの合成

【0062】2-[5-メチル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル] 安息香酸メチルエステルおよび2-[6-メチル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル] 安息香酸メチルエステル0.45g(1.69mmol) をジクロロメタン(20ml)に溶解し、室温で4-ジメチルアミノピリジン22mg(0.18mmol)、ジ-*t*-ブチルジカーボナート0.45ml(2.0mmol)を加え、14時間撹拌した。低沸点化合物を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフ精製(トルエン:酢酸エチル=5:1)により、表掲化合物[2-[1-*t*-ブトキシカルボニル-5-メチル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル] 安息香酸メチルエステルおよび2-[1-*t*-ブトキシカルボニル-6-メチル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル] 安息香酸メチルエステルの約1:1の混合物(0.61g)を得た。

【0063】NMR(270MHz, CDCl₃) δ 1.26(s, 4.5H, *t*-ブトキシカルボニル基の位置異性体の一つ), 1.31(s, 4.5H, *t*-ブトキシカルボニル基の位置異性体の一つ), 3.50(s, 3H), 7.15-7.30(m, 1H), 7.5-7.7(m, 4H), 7.95(d, J = 7.4Hz, 1H), 8.14(d, J = 7.4Hz, 1H).

【0064】[参考例2]

2-[1-*t*-ブトキシカルボニル-5-ブロモメチル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル] 安息香酸メチルエステルおよび2-[1-*t*-ブトキシカルボニル-6-ブロモメチル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル] 安息香酸メチルエステルの合成

【0065】参考例1で得た2-[1-*t*-ブトキシカルボニル-5-メチル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル] 安息香酸メチルエステルおよび2-[1-*t*-ブトキシカルボニル-6-メチル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル] 安息香酸メチルエステルの約1:1の混合物0.60g(1.64mmol)を四塩化炭素(10ml)に溶解し、*N*-ブロモコハク酸イミド0.30g(1.7mmol)、アゾビスイソブチロニトリル(50mg)を加え、2.5時間加熱還流した。溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフ精製(トルエン:酢酸エチル=5:1)により、2-[1-*t*-ブトキシカルボニル-5-ブロモメチル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル] 安息香酸メチルエステルおよび2-[1-*t*-ブトキシカルボニル-6-ブロモメチル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル] 安息香酸メチルエステルの約1:1の混合物(0.76g)を得た。

【0066】NMR(270MHz, CDCl₃) δ 1.34(s, 4.5H, 異性体の一つ), 1.36(s, 4.5H, 異性体の一つ), 3.72(s, 1.5H, 異性体の一つ), 3.74(s, 1.5H, 異性体の一つ), 4.66(s, 1H, 異性体の一つ), 4.70(s, 1H, 異性体の一つ), 7.2-8.2(m, 7H).

【0067】[参考例3]

2-(5-ブロモメチル-2-ベンズオキサゾリル) 安息香酸メチルエステルの合成

【0068】2-(5-メチル-2-ベンズオキサゾリル) 安息香酸メチルエステル0.44g(1.65mmol)を四塩化炭素(10ml)に溶解し、*N*-ブロモコハク酸イミド0.30g(1.7mmol)、アゾビスイソブチロニトリル(50mg)を加え、4時間加熱還流した。溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフ精製(トルエン:酢酸エチル=10:1)により、表掲化合物(0.57g)を得た。

【0069】NMR(270MHz, CDCl₃) δ 3.65(s, 3H), 4.66(s, 2H), 7.42(d, J = 9.3Hz, 1H), 7.55(d, J = 9.3Hz, 1H), 7.6-7.7(m, 3H), 7.8-7.9(m, 1H), 8.0-8.1(m, 1H).

【0070】[参考例4]

2-(6-ブロモメチル-2-ベンズオキサゾリル) 安息香酸メチルエステルの合成

【0071】2-(6-メチル-2-ベンズオキサゾリル) 安息香酸メチルエステル0.23g(0.858mmol)を四塩化炭素(5ml)に溶解し、*N*-ブロモコハク酸イミド0.176g(1.0mmol)、アゾビスイソブチロニトリル(10mg)を加え、2.5時間加熱還流した。溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフ精製(トルエン:酢酸エチル=10:1)により、表掲化合物(0.30g)を得た。

【0072】TLC(トルエン:酢酸エチル=5:1) R_f = 0.75

NMR(270MHz, CDCl₃) δ 3.88(s, 3H), 4.64(s, 2H), 7.2-7.9(m, 6H), 8.0-8.1(m, 1H).

【0073】[参考例5]

2-(5-ブロモメチル-2-ベンゾチアゾリル) 安息香酸メチルエステルの合成

【0074】2-(5-メチル-2-ベンゾチアゾリル) 安息香酸メチルエステル0.28g(1.0mmol)を用いて、参考例2と同様に反応を行ない、表掲化合物(0.35g)を得た。

TLC(トルエン:酢酸エチル=5:1) R_f = 0.70

NMR(270MHz, CDCl₃) δ 4.64(s, 2H).

【0075】[参考例6]

2-(6-ブロモメチル-2-ベンゾチアゾリル) 安息香酸メチルエステルの合成

【0076】2-(6-メチル-2-ベンゾチアゾリル) 安息香酸メチルエステル0.28g(1.0mmol)を用いて、参考例2と同様に反応を行ない、表掲化合物(0.33g)を得た。

TLC(トルエン:酢酸エチル=5:1) R_f = 0.70

NMR(270MHz, CDCl₃) δ 4.62(s, 2H).

【0077】[実施例1]

2-{5-[(2-エチル-5, 7-ジメチル-3*H*-イミダゾ[4, 5-*b*]ピリジン-3-イル) メチル]-1-*t*-ブトキシカルボニル-1*H*-ベンズイミダゾ

ール-2-イル} 安息香酸メチルエステルおよび2-
{6-[(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミ
ダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル] -1
-t-ブトキシカルボニル-1H-ベンズイミダゾール
-2-イル} 安息香酸メチルエステルの合成

【0078】2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イ
ミダゾ [4, 5-b] ピリジン0.28g(1.6mmol)をN, N-
ジメチルホルムアミド(2ml)に溶解し、室温で水素化
ナトリウム70mg(1.75mmol)を加えて、25分間攪拌した。
ここへ、参考例2で合成した2-[1-t-ブトキシカル
ボニル-5-プロモメチル-1H-ベンズイミダゾール
-2-イル] 安息香酸メチルエステルおよび2-[1-
t-ブトキシカルボニル-6-プロモメチル-1H-
ベンズイミダゾール-2-イル] 安息香酸メチルエステ
ルの混合物(約1:1)0.75g(1.64mmol)をN, N-ジ
メチルホルムアミド(3ml)に溶解して加えた。室温で1
5時間攪拌後、低沸点化合物を留去し、シリカゲルカラ
ムクロマトグラフ精製(トルエン:酢酸エチル=10:1~
5:1)により、表掲化合物(0.37g)を得た。

【0079】NMR(270MHz, CDCl₃) δ 1.20(s, 3.6H,
異性体の一つ), 1.30(s, 5.4H, 異性体の一つ), 1.33
(t, J = 7.4Hz, 3H), 2.60(s, 3H), 2.63(s, 3H), 2.85
(q, J = 7.4Hz, 2H), 3.68(s, 3H), 4.59(s, 1.2H, 異性
体の一つ), 4.62(s, 0.8H, 性体の一つ)7.2-8.2(m, 8H)。

【0080】[実施例2]

2-{5-[(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-
イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル]
-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} 安息香酸およ
び2-{6-[(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-
イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチ
ル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} 安息香酸
の合成

【0081】実施例1で製造した化合物0.31g(0.57mmo
l)をメタノール(2ml)、テトラヒドロフラン(2ml)に
溶解し、2N-水酸化ナトリウム2.8ml(5.6mmol)を室温
で加え、3.5時間攪拌した。溶媒を留去後、2N-塩酸
でpHを6に調整して、表掲化合物の白色結晶(0.18g)
を得た。

【0082】NMR(270MHz, CD₃OD) δ 1.37(t, J = 7.4
Hz, 3H), 3.72(s, 3H), 3.74(s, 3H), 3.03(q, J = 7.4
Hz, 2H), 5.81(s, 2H), 7.15(s, 1H), 7.34(d, J = 8.3
Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.72(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.7
-7.9(m, 3H), 8.1-8.2(m, 1H)。

【0083】[実施例3]

2-{5-[(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-
イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル]
-ベンズイミダゾール-2-イル} 安息香酸ナトリウム
塩および2-{6-[(2-エチル-5, 7-ジメチル
-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル)
メチル]-ベンズイミダゾール-2-イル} 安息香酸ナ

トリウム塩の合成

【0084】実施例2で製造した化合物0.053g(0.125mm
ol)を水(2ml)に溶解し、2N-水酸化ナトリウム0.06
3ml(0.125mmol)を加え、室温で10分攪拌し、凍結乾燥に
より表掲化合物(0.058g)を得た。

NMR(270MHz, D₂O) δ 1.35((t, J = 7.4Hz, 3H)。

【0085】[実施例4]

2-{5-[(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-
イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル]
-2-ベンズオキサゾリル} 安息香酸メチルエステルの
合成

【0086】2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イ
ミダゾ [4, 5-b] ピリジン0.113g(0.65mmol)をN,
N-ジメチルホルムアミド(1.5ml)に溶解し、室温で水
素化ナトリウム70mg(0.78mmol)を加えて、25分間攪拌し
た。ここへ、参考例3で製造した化合物0.24g(0.65mmo
l)をN, N-ジメチルホルムアミド(1.5ml)に溶解
し、室温で1.2時間攪拌後、低沸点化合物を留去し、シ
リカゲルカラムクロマトグラフ精製(トルエン:酢酸エ
チル=10:1~5:1)により、表掲化合物(0.092g)を得た。

【0087】NMR(270MHz, CDCl₃) δ 1.33(t, J = 7.4
Hz, 3H), 2.60(s, 3H), 2.64(s, 3H), 2.83(q, J = 7.4
Hz, 2H), 3.80(s, 3H), 5.56(s, 2H), 6.90(s, 1H), 7.
20(d, J = 9.3Hz, 1H), 7.45(d, J = 9.3Hz, 1H), 7.5-
7.8(m, 3H), 7.7-7.8(m, 1H), 7.9-8.1(m, 1H)。

【0088】[実施例5]

2-{5-[(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-
イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル]
-2-ベンズオキサゾリル} 安息香酸の合成

【0089】実施例4で製造した化合物0.091g(0.21mmo
l)をメタノール(0.73ml)、テトラヒドロフラン(0.73m
l)に溶解し、2N-水酸化ナトリウム1.0ml(2.0mmol)を
室温で加え、8時間攪拌した。溶媒を留去後、水(2ml)
を加え、2N-塩酸でpHを6に調整して、表掲化合物
の白色結晶(0.07g)を得た。

【0090】NMR(270MHz, CD₃OD) δ 1.39(t, J = 7.4
Hz, 3H), 2.62(s, 3H), 2.64(s, 3H), 3.04(q, J = 7.4
Hz, 2H), 5.80(s, 2H), 7.17(s, 1H), 7.40(d, J = 9.3
Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.72(d, J = 9.3Hz, 1H), 7.7-7.9
(m, 2H), 8.0-8.1(m, 2H)。

【0091】[実施例6]

2-{5-[(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-
イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル]
-2-ベンズオキサゾリル} 安息香酸ナトリウム塩の合
成

【0092】実施例5で製造した化合物0.074g(0.175mm
ol)を水(1ml)に溶解し、2N-水酸化ナトリウム0.09
0ml(0.18mmol)を加え、室温で10分攪拌し、凍結乾燥に
より表掲化合物(0.058g)を得た。

【0093】NMR(270MHz, D₂O) δ 1.20(t, J = 7.4H

z, 3H), 2.42(s, 3H), 2.46(s, 3H), 2.82(q, J = 7.4Hz, 2H), 5.48(s, 2H), 6.85(s, 1H), 7.14(d, J = 9.3Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 7.5-7.7(m, 4H), 7.82(d, J = 9.3Hz, 1H).

【0094】[実施例7]

2- {6- [(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル]-2-ベンズオキサゾリル} 安息香酸メチルエステルの合成

【0095】2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン0.153g(0.85mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(2ml)に溶解し、室温で水素化ナトリウム34mg(0.85mmol)を加えて、10分間撹拌した。ここへ、参考例4で製造した化合物0.32g(0.85mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(2ml)に溶解し、室温で1.5時間撹拌後、低沸点化合物を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフ精製(トルエン:酢酸エチル=10:1~5:1)により、表掲化合物(0.18g)を得た。

【0096】NMR(270MHz, CDCl₃) δ 1.33(t, J = 7.4Hz, 3H), 2.60(s, 3H), 2.63(s, 3H), 2.82(q, J = 7.4Hz, 2H), 3.82(s, 3H), 5.60(s, 2H), 6.92(s, 1H), 7.27(d, J = 9.3Hz, 1H), 7.6-7.7(m, 2H), 7.70(d, J = 9.3Hz, 1H), 7.7-7.8(m, 1H), 7.9-8.1(m, 1H).

【0097】[実施例8]

2- {6- [(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル]-2-ベンズオキサゾリル} 安息香酸の合成

【0098】実施例7で製造した化合物0.18g(0.41mmol)をメタノール(1.5ml)、テトラヒドロフラン(1.5ml)に溶解し、2N-水酸化ナトリウム2.0ml(4.0mmol)を室温に加え、3時間撹拌した。溶媒を留去後、水(2ml)を加え、2N-塩酸でpHを6に調整して、表掲化合物の白色結晶(0.11g)を得た。

【0099】NMR(270MHz, CD₃OD) δ 1.27(t, J = 7.4Hz, 3H), 2.61(s, 3H), 2.63(s, 3H), 2.92(q, J = 7.4Hz, 2H), 5.73(s, 2H), 7.05(s, 1H), 7.28(d, J = 9.3Hz, 1H), 7.41(s, 1H), 7.7-7.8(m, 3H), 7.9-8.0(m, 2H).

【0100】[実施例9]

2- {6- [(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル]-2-ベンズオキサゾリル} 安息香酸ナトリウム塩の合成

【0101】実施例8で製造した化合物0.11g(0.26mmol)を水(1ml)に溶解し、2N-水酸化ナトリウム0.13ml(0.26mmol)を加え、室温で10分撹拌し、凍結乾燥により表掲化合物(0.12g)を得た。

NMR(270MHz, D₂O) δ 1.18(t, J = 7.4Hz, 3H).

【0102】[実施例10]

2- {5- [(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-

イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル]-2-ベンズチアゾリル} 安息香酸メチルエステルの合成

【0103】参考例5で合成した化合物0.36g(1.0mmol)を用い、実施例4と同様にして、表掲化合物(0.25g)を得た。

NMR(270MHz, CDCl₃) δ 1.38(t, J = 7.4Hz, 3H), 3.80(s, 3H).

【0104】[実施例11]

2- {5- [(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル]-2-ベンズチアゾリル} 安息香酸の合成

【0105】実施例10で製造した化合物(0.25g)を用い、実施例5と同様にして、表掲化合物(0.20g)を得た。

NMR(270MHz, CD₃OD) δ 1.27(t, J = 7.4Hz, 3H).

【0106】[実施例12]

2- {5- [(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル]-2-ベンズチアゾリル} 安息香酸ナトリウム塩の合成

【0107】実施例11で製造した化合物0.08g(0.2mmol)を水(1ml)に溶解し、2N-水酸化ナトリウム0.1ml(0.2mmol)を加え、室温で10分撹拌し、凍結乾燥により表掲化合物(0.06g)を得た。

NMR(270MHz, D₂O) δ 1.19(t, J = 7.4Hz, 3H).

【0108】[実施例13]

2- {6- [(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル]-2-ベンズチアゾリル} 安息香酸メチルエステルの合成

【0109】参考例6で合成した化合物0.36g(1.0mmol)を用い、実施例4と同様にして、表掲化合物(0.25g)を得た。

NMR(270MHz, CDCl₃) δ 1.35(t, J = 7.4Hz, 3H), 3.82(s, 3H).

【0110】[実施例14]

2- {6- [(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル]-2-ベンズチアゾリル} 安息香酸の合成

【0111】実施例13で製造した化合物(0.22g)を用い、実施例5と同様にして、表掲化合物(0.15g)を得た。

NMR(270MHz, CD₃OD) δ 1.29(t, J = 7.4Hz, 3H).

【0112】[実施例15]

2- {6- [(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル]-2-ベンズチアゾリル} 安息香酸ナトリウム塩の合成

【0113】実施例14で製造した化合物0.08g(0.2mmol)を水(1ml)に溶解し、2N-水酸化ナトリウム0.1ml(0.2mmol)を加え、室温で10分撹拌し、凍結乾燥により

表掲化合物(0.064g)を得た。

NMR(270MHz, D₂O) δ 1.20(t, J = 7.4Hz, 3H).

【0114】〔活性試験例1〕

ラット平滑筋細胞へのアンジオテンシンIIの結合阻害実験

【0115】ラット大動脈由来平滑筋細胞に本発明化合物および ¹²⁵I-Tyr⁴-アンジオテンシンII (0.25 μ Ci, 150 μ l: "NEX-105", NEX社製、以下 ¹²⁵I-AII と略す)を加えて室温にて1時間インキュベートした。未結合 ¹²⁵I-AIIをPBS (リン酸緩衝液)にて洗浄*10

*した後、結合 ¹²⁵I-AIIの放射活性を測定し、各実施例で合成した本発明化合物のアンジオテンシンIIの受容体への結合阻害活性値(IC₅₀)を求めた。その結果は以下の通りであった。

実施例6の化合物のIC₅₀: 4.1×10^{-7} M

【0116】

【発明の効果】活性試験例で示されるとおり、本発明のベンゾアゾール誘導体は高いアンジオテンシンII拮抗作用を有し、その血圧降下作用により高血圧症などの循環器系疾患治療剤として有用であると考えられる。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 417/14	2 3 5	9051-4C		
471/04	1 0 7	Z 8829-4C		
		A 8829-4C		
		E 8829-4C		
473/40				
// A 6 1 K 31/415	A B N	9360-4C		
31/42		9360-4C		
31/425		9360-4C		
31/435	A E Q	9360-4C		
31/505	A B U	9360-4C		
(72)発明者 安田 新			(72)発明者 井上 佳久	
神奈川県横浜市神奈川区羽沢町1150番地			大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 株	
旭硝子株式会社中央研究所内			式会社ミドリ十字中央研究所内	
(72)発明者 中村 憲史			(72)発明者 戒 一	
大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 株			大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 株	
式会社ミドリ十字中央研究所内			式会社ミドリ十字中央研究所内	